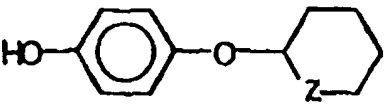




## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT).

(51) International Patent Classification <sup>6</sup> : <b>A61K 7/48, 7/00</b>	<b>A1</b>	(11) International Publication Number: <b>WO 98/07406</b> (43) International Publication Date: 26 February 1998 (26.02.98)
<p>(21) International Application Number: PCT/US96/13490</p> <p>(22) International Filing Date: 21 August 1996 (21.08.96)</p> <p>(71) Applicant (for all designated States except US): THE PROCTER &amp; GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter &amp; Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).</p> <p>(72) Inventor; and</p> <p>(75) Inventor/Applicant (for US only): KAWATO, Junji; 15-9, Nakamura-cho, Omihachiman-shi, Shiga 523 (JP).</p> <p>(74) Agents: REED, T., David_ et al.; The Procter &amp; Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217 (US).</p>		<p>(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Published</b> With international search report.</p>
<p>(54) Title: SKIN LIGHTENING COMPOSITIONS</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to a skin lightening composition comprising (a) a safe and effective amount of a compound of formula (I); wherein Z is Oxygen or Sulfur, (b) an average polarity solvent, (c) a polyhydric alcohol, (d) a solid fatty alcohol, (e) a nonionic surfactant, (f) water, and (g) lecithin wherein at least a portion of the above components (a), (b), (c), (d), (e), (f) and (g) forms a liquid crystal.</p>		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-502359

(P2000-502359A)

(43) 公表日 平成12年2月29日 (2000. 2. 29)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テームド (参考)

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 7/48

7/00

7/00

D

C

K

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願平10-510682  
 (86) (22) 出願日 平成8年8月21日 (1996. 8. 21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成11年2月22日 (1999. 2. 22)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 1 3 4 9 0  
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 0 7 4 0 6  
 (87) 国際公開日 平成10年2月26日 (1998. 2. 26)

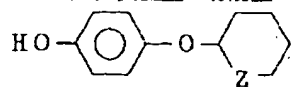
(71) 出願人 ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー  
 アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、プラザ  
 (72) 発明者 川戸 淳司  
 滋賀県近江八幡市中村町15-9  
 (74) 代理人 弁理士 曾我 道照 (外6名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スキンライトニング組成物

(57) 【要約】

本発明は、以下の (a) 安全且つ有効量の式 (I)



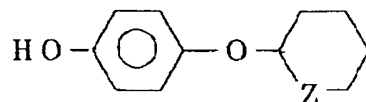
(式中、Zは酸素又は硫黄である) の化合物と、(b) 平均極性溶媒、(c) 多価アルコール、(d) 固体脂肪アルコール、(e) 非イオン性界面活性剤、(f) 水及び (g) レシチンを含有し、ここで、前記の成分 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) 及び (g) の少なくとも一部が液晶を形成するスキンライトニング組成物に関するものである。

## 【特許請求の範囲】

1. 以下の、

(a) 安全且つ有効量の式(I)

[式(I)]



(式中、Zは酸素又は硫黄である)

の化合物と、

(b) 平均極性溶媒と、

(c) 多価アルコールと、

(d) 固体脂肪アルコールと、

(e) 非イオン性界面活性剤と、

(f) 水と、

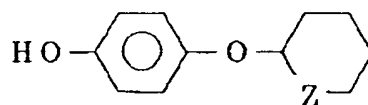
(g) レシチン

(ここで、前記の成分(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)及び(g)の少なくとも一部が液晶を形成する)とを包含するスキンライトニング組成物。

2. 以下の、

(a) 0.001~10%の式(I)

[式(I)]



(式中、Zは酸素又は硫黄である)

の化合物と、

(b) 5~50%の平均極性溶媒と、

(c) 0.1~10%の多価アルコールと、

(d) 0.1～10%の固体脂肪アルコールと、

(e) 0.1～5%の非イオン性界面活性剤と、

(f) 40～90%の水と、

(g) 0.5～5%のレシチン

(ここで、前記の成分(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)及び(g)の少なくとも一部が液晶を形成する)とを包含するスキンライトニング組成物。

3. Zが酸素である請求項2の組成物。

4. Zが硫黄である請求項2の組成物。

5. 式(I)の化合物が平均極性溶媒中に溶解される請求項2の組成物。

6. 平均極性溶媒が0.2～3.6の有機性及び無機性比を有する請求項2の組成物。

7. 平均極性溶媒が液体トリグリセリドである請求項2の組成物。

8. 平均極性溶媒が化粧品的に許容可能なエステル油である請求項2の組成物。

9. 平均極性溶媒がカプリン酸／カプリル酸トリグリセリドである請求項2の組成物。

10. 平均極性溶媒がネオペンチルグリコールジオクタネートである請求項2の組成物。

11. 多価アルコールがグリセリンである請求項2の組成物。

12. 固体脂肪アルコールがセチルアルコールである請求項2の組成物。

13. 非イオン性界面活性剤が2～20のHLBを有する請求項2の組成物。

14. 非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレン(40)モノステアレートである請求項2の組成物。

15. 組成物が局所性組成物である請求項2の組成物。

16. 請求項2の前記液晶を包含するエマルジョン組成物。

17. 請求項2の前記液晶を包含するクリーム組成物。

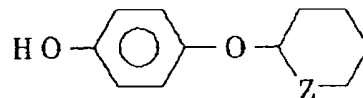
18. 請求項1のスキンライトニング組成物の局所塗布を包含する哺乳類におけるスキンライトニングのための方法。

19. 液晶を包含するスキンライトニング組成物の製造方法であって、

(i) 60℃～100℃の温度で、全組成物に対する重量比が、

(a) 0.001～10%の式(1)

[式(1)]



(式中、Zは酸素又は硫黄である)

の化合物と、

(b) 5～50%の平均極性溶媒と、

(c) 0.1～10%の固体脂肪アルコールと、

(d) 0.1～5%の非イオン性界面活性剤と、

(e) 0.5～5%のレシチン

とを混合(重量%)して混合物1を生成し、

(ii) 45℃～100℃の温度に保持しながら、全組成物に対する重量比が

(f) 0.1～10%の多価アルコールと、

(g) 40～90%の水

を混合物1と混合する

工程から成る方法。

## 【発明の詳細な説明】

## スキンライトニング組成物

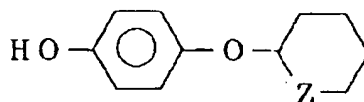
技術分野

本発明は、スキンライトニングの分野に関する。特に本発明は、スキンライトニングのための特定のヒドロキノン誘導体の皮膚浸透作用を増強する液晶を包含する新規組成物に関する。

発明の背景

式(1)で示されるような特定のヒドロキノンは、スキンライトニング化合物として公知である(WO9523780参照)：

式(1)



(式中、Zは酸素又は硫黄である)。

特定のヒドロキノン誘導体と浸透増強剤の組合せは、WO9523780に開示されている。

WO9523780は、浸透増強剤が Mahjour, M., B. Mauser, Z. Rashidbagi & M.B. FaWzi, "Effect of Egg Yolk Lecithins and Commercial Soybean Lecithins on In Vitro Skin Permeation of Drugs", Journal of Controlled Release, Vol. 14 (1990), pp. 243-252に開示されていると記載する。この雑誌は、浸透増強剤としてのレシチンを開示する。しかしながら、特定のヒドロキノン誘導体及び浸透増強作用を有するレシチンを包含する液晶についての記載はない。

スキンライトニング活性である特定のヒドロキノン誘導体が有効に浸透し、有効に作用し得るように、良好な浸透作用を有する哺乳類皮膚をライトニングする

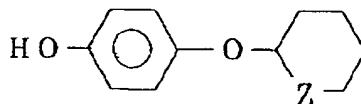
ための組成物を提供することが、本発明の目的である。

発明の要約

本発明は、

(a) 安全且つ有効量の式(1)：

[式 (I)]



(式中、Zは酸素又は硫黄である)

の化合物；

- (b) 平均極性溶媒と、
- (c) 多価アルコールと、
- (d) 固体脂肪アルコールと、
- (e) 非イオン性界面活性剤と、
- (f) 水と
- (g) レシチン

(ここで、前記の成分 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) 及び (g) の少なくとも一部が液晶を形成する) とを包含するスキンライトニング組成物に関する。

#### 発明の詳細な説明

式 (I) の化合物は、哺乳類において良好なスキンライトニング作用を有するが、しかしながら、哺乳類の皮膚への式 (I) の化合物の浸透作用を強化すると予測される。当該組成物は式 (I) の化合物の哺乳類の皮膚への良好な浸透を達成することが、予期せず判明した。

本明細書中で用いる場合、「局所的塗布」とは、外側皮膚に直接載せるか又は塗り広げることを意味する。

本明細書中で用いる場合、「スキンライトニング」とは、1つ又はそれ以上の、

基本的皮膚の色調の全体的明化、老斑、黒皮症、肝斑、そばかす、炎症後色素過剰、又は日光誘発性色素沈着性斑点を含めた色素過剰病変の明化を含めた皮膚のメラニンの低減を意味する。

本明細書中で用いる場合、「固体」とは、25℃の温度での固体形態を意味し



、「液体」とは25℃の温度での液体形態を意味する。

本明細書中で用いる場合、別記しない限り、パーセンテージはすべて重量%である。

式(1)の化合物の典型例を以下に示す：

4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]フェノール(以後、THPOPと呼ぶ)；

4-[(テトラヒドロ-2H-チオピラン-2-イル)オキシ]フェノール。  
これらの化合物は、WO9523780に記載された方法により生成される。

本発明のスキンライトニング組成物は、局所組成物中の活性成分として好ましくは約0.001%～約10%、さらに好ましくは約0.01%～約8%、さらに好ましくは約0.1%～約5%、最も好ましくは約0.5%～約3%の式(1)の化合物を包含する。

3%より多い活性成分を包含する本発明の組成物の使用は、過剰色素病変及び実質的明化が所望されるその他の領域の明化のために好ましい。

#### 平均極性溶媒

式(1)の化合物を溶解するためには、式(1)の化合物が高極性溶媒中でも高非極性溶媒中でも可溶性でない平均極性の分子であるため、平均極性溶媒中に溶解される必要がある。平均極性溶媒は、好ましくは、有機性と無機性との比(有機性/無機性)が0.2～3.6である溶媒、さらに好ましくは有機性と無機性の比(有機性/無機性)が0.5～3.5である溶媒である。有機性と無機性の比(有機性/無機性)は、pharmaceutical Bulletin Vol.2,163(1954)；及び The Field of Chemical(Kagaku no Ryoiki)Vol.11, No.10, October 1957に記載されている。平均極性溶媒としては、液体トリグリセリド、例えばヒマシ油、オリーブ油及びカプリン酸/カプリル酸トリグリセリド；化粧品的に許容可能なエステル油、例えばイソプロピルパルミテート、オレイルオレエート、

2-オクチルドデシルミリステート及びネオペンチルグリコールジオクタネート(商品名：コスモールCosmol 525、Nisshin oil Mills LTD.)；液体脂肪アルコール、例えばオレイルアルコール、イソステアリアルアルコール、ラノリンア

ルコール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノールアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール、アラキジルアルコール及び2-オクチルドデカノール；液体脂肪酸、例えばオレイン酸及びイソステアリン酸；オクチルメトキシシンナメート；シノキセート；並びに2-エチルフェキシルp-ジメチルアミノベンゾエートが挙げられる。以下の非イオン性界面活性剤は、平均極性溶媒として用い得る。以下の非イオン性界面活性剤が平均極性溶媒として用いられる場合でも、後述のその他の非イオン性界面活性剤（本明細書中の「非イオン性界面活性剤」の説明の部分）は本発明に必要である。平均極性溶媒としての非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシプロピレン又はポリオキシエチレンのエーテル及び脂肪族アルコール、例えばポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル及びポリオキシプロピレングリコール14ブチルエーテル、ポリオキシプロピレン又はポリオキシエチレンヒマシ油又は水素化ヒマシ油、例えばポリオキシエチレン（3）ヒマシ油及びポリオキシエチレン（5）水素化ヒマシ油；ポリオキシプロピレン又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート及びソルビタントリオレエート；ポリオキシプロピレン又はポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチレン（6）ソルビトールテトラオレエート；ポリグリセリン又はグリセリン脂肪酸エステル、例えばジグリセリルモノオレエート、グリセリルジオレエート及びグリセリルモノイソステアレート；ポリオキシプロピレン又はポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチレン（5）グリセリルモノオレエート；ポリオキシプロピレン又はポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、例えばポリオキシエチレン（2）ノニルフェニルエーテル及びポリオキシエチレン（3）オクチルフェニルエーテルが挙げられる。

平均極性溶媒の中では、液体トリグリセリド又は化粧品的に許容可能なエステル油が好ましく、そしてカプリン酸／カプリル酸トリグリセリド又はネオペンチ

ルグリコールジオクトアネートがより好ましい。良好な浸透作用は、平均極性溶媒それ自体によっては得られないが、しかし前記の液晶により得られる。

平均極性溶媒の量は、式(1)の化合物の量に拠っている。しかしながら、本発明のスキンライトニング組成物は、好ましくは5%~50%の平均極性溶媒を、さらに好ましくは10%~25%の平均極性溶媒を包含する。

1種類あるいは2又はそれ以上の種類の平均極性溶媒が、本発明に用い得る。

#### 多価アルコール

多価アルコールとしては、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ヘキシレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、エチレングリコールモノアルキルエーテル、ジエチレングリコールモノアルキルエーテル、グルコース、マルトース、スクロース、ラクトース、キシリトース、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、マルビット、パンテノール、ペンタエリトリトール及びヒアルロン酸並びにその塩が挙げられる。多価アルコールの中では、グリセリンが好ましい。

本発明のスキンライトニングは、好ましくは0.1%~10%、さらに好ましくは0.5%~5%の多価アルコールを包含する。

1種類あるいは2又はそれ以上の種類の多価アルコールが、本発明に用い得る。

#### 固体脂肪アルコール

固体脂肪アルコールとしては、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、バチルアルコール、コレステロール及びフィトステロールが挙げられる。固体脂肪アルコールの中では、セチルアルコールが好ましい。

本発明のスキンライトニング組成物は、好ましくは0.1%~10%、さらに好ましくは0.5%~3%の脂肪アルコールを包含する。

1種類あるいは2又はそれ以上の種類の固体脂肪アルコールが、本発明に用い得る。

### 非イオン性界面活性剤

非イオン性界面活性剤としては、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンフィトステロール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンラノリン、ポリオキシエチレンラノリンアルコール、ポリオキシエチレン蜜蝋誘導体、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、ポリエーテルシリコーン誘導体及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルが挙げられる。

非イオン性界面活性剤は、好ましくはHLB数が10～17で且つ室温（25℃）で固体であるものである。好ましい非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレン（40）モノステアレート、ポリオキシエチレン（21）ステアリルエーテル及びデカグリセリルモノステアレートが挙げられる。

本発明のスキンライトニング組成物は、好ましくは0.1%～5%、さらに好ましくは0.5%～2%の非イオン性界面活性剤を包含する。

1種類あるいは2又はそれ以上の種類の非イオン性界面活性剤が、本発明に用い得る。

### 水

本発明のスキンライトニング組成物は、好ましくは40%～90%、さらに好ましくは60%～80%の水を包含する。

### レシチン

レシチンは、ダイズ又は卵黄由来の天然生成物である。

本発明のスキンライトニング組成物は、好ましくは0.5%～5%、さらに好ましくは2%～3%のレシチンを包含する。

### 活性成分の組合せ

#### A. サンスクリーン及びサンブロック

紫外線への曝露に起因する皮膚の黒化の調節は、活性スキンライトニング剤をサンスクリーン又はサンブロックと一緒に組合せて用いることにより達成し得る。有用なサンブロック剤としては、例えば酸化亜鉛及び二酸化チタンが挙げられる。

紫外線は、皮膚の黒化の主な原因である。したがって、スキンライトニングのためには、スキンライトニング剤をUVAおよび/またはUVBサンスクリーンと組合せるのが望ましい。

広範な従来のサンスクリーニング剤は、スキンライトニング剤と組合せて用いるのに適している。Segarinら (chapter VIII, p.189 et seq., of Cosmetics Science and Technology) は、多数の適切な薬剤を開示している。特定の適切なサンスクリーニング剤としては、例えば、p-アミノ安息香酸、その塩及びその誘導体 (エチル、イソブチル、グリセリルエステル; p-ジメチルアミノ安息香酸); アントラニレート (即ち、o-アミノベンゾエート; メチル、メンチル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、リナリル、テルピニル及びシクロヘキセニルエステル); サリチレート (アミル、フェニル、ベンジル、メンチル、グリセリル及びジプロピレングリコールエステル); 桂皮酸誘導体 (メンチル及びベンジルエステル、ブチルシンナモイルピルベート); ジヒドロキシ桂皮酸誘導体 (ウンベリフェロン、メチルウンベリフェロン、メチルアセト-ウンベリフェロン); トリヒドロキシ桂皮酸誘導体 (エスクレチン、メチルエスクレチン、ダフネチン並びにグルコシド、エスクリン及びダフニン); 炭化水素 (ジフェニルブタジエン、スチルベン); ジベンザルアセトン及びベンザルアセトフェノン; ナフトールスルホネート (2-ナフトール-3, 6-ジスルホン酸及び2-ナフトール-6, 8-ジスルホン酸のナトリウム塩); ジヒドロキシナフチル酸及びその塩; o-及びp-ヒドロキシビフェニルジスルホネート; クマリン誘導体 (7-ヒドロキシ、7-メチル、3-フェニル); ジアゾール (2-アセチル-3-ブromoインダゾール、フェニルベンズオキサゾール、メチルナフトキサゾール、種々のアリールベンゾチアゾール); キニン塩 (ビスルフェート、スルフェート、クロリド、オレエート及びタンネート); キノリン誘導体 (8-ヒドロキシキノリン塩、2-フェニルキノリン); ヒドロキシー又はメトキシー置換ベンゾフェ

ノン；尿酸及びピロ尿酸；タンニン酸及びその誘導体（例えば、ヘ

キサエチルエーテル）：（ブチルカルボトール）（6-プロピルピペロニル）エーテル；ヒドロキノン；ベンゾフェノン（オキシベンゼン、スルイソベンゾン、ジオキシベンゾン、ベンゾレスルシノール、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、オクタベンゾン、4-イソプロピルジベンゾイルメタン；ブチルメトキシジベンゾイルメタン；エトクリレン；及び4-イソプロピル-ジベンゾイルメタン）が挙げられる。

これらのうち、2-エチルヘキシル-p-メトキシシンナメート、4, 4'-t-ブチルメトキシジベンゾイル-メタン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチル-p-アミノ安息香酸、ジガロイルトリオレエート、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、エチル-4-（ビス（ヒドロキシプロピル））アミノベンゾエート、2-エチルヘキシル-2-シアノー-3, 3-ジフェニルアクリレート、2-エチルヘキシルサリチレート、グリセリル-p-アミノベンゾエート、3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシルサリチレート、メチルアントラニレート、p-ジメチル-アミノ安息香酸又はアミノベンゾエート、2-エチルヘキシル-p-ジメチル-アミノ-ベンゾエート、2-フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸、2-（p-ジメチル-アミノフェニル）-5-スルホン酸ベンズオキサジン酸及びこれらの化合物の混合物が好ましい。

本発明に有用な組成物に有用なさらに好ましいサンスクリーンは、2-エチルヘキシル-p-メトキシシンナメート、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチル-p-アミノ安息香酸及びその混合物である。

さらに、組成物に特に有用なのは、米国特許第4, 937, 370号(Sabatelli, 1990年6月26日発行)及び米国特許第4, 999, 186号(Sabatelli & Spimak, 1991年3月12日発行)（両記載内容は、参照により本明細書に含まれる）に開示されたようなサンスクリーンである。そこに開示されたサンス

クリーニング剤は、単一分子中に、異なる紫外線吸収スペクトルを示す2つの別の発色団部分を有する。一方の発色団部分は主にUVBも範囲を吸収し、もう

一方はUVAの範囲を強く吸収する。

この種のサンスクリーニング剤の好ましい成員は、2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノンの4-N, N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステル; 4-ヒドロキシジベンゾイルメタンのN, N-ジ(2-エチルヘキシル)-4-アミノ安息香酸エステル; 4-ヒドロキシジベンゾイルメタンの4-N, N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステル; 2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾフェノンの4-N, N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステル; 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジベンゾイルメタンの4-N, N-(2-エチルヘキシル)-メチルアミノ安息香酸エステル; 2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾフェノンのN, N-ジ(2-エチルヘキシル)-4-アミノ安息香酸エステル; 及び4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジベンゾイルメタンのN, N-ジ(2-エチルヘキシル)-4-アミノ安息香酸エステル、並びにその混合物である。

安全且つ有効量のサンスクリーン剤は、本発明に有用な組成物中に用い得る。サンスクリーニング剤は、皮膚ライトニング剤と相溶性でなければならない。組成物は、好ましくは約1%~約20%、さらに好ましくは約2%~約10%のサンスクリーニング剤を包含する。正確な量は、選択されるサンスクリーン剤及び所望の紫外線防御指数(SPF)によって変わる。

薬剤を本発明に有用なあらゆる組成物に付加して、その組成物の皮膚実用性を改良し、特に水による洗い落としに対する又はすり落としに対するその耐性を増強し得る。この利点を提供する好ましい薬剤は、エチレンとアクリル酸のコポリマーである。このコポリマーを包含する組成物は、米国特許第4,663,157号(Brock, 1987年5月5日発行)(この記載内容は、参照により本明細書中に含まれる)に開示されている。

## B. 抗炎症剤

本発明に有用な好ましいスキンライトニング組成物中には、抗炎症剤が活性成分として皮膚ライトニング剤とともに含まれる。抗炎症剤の含入は、組成物のスキンライトニング特性を増強する。抗炎症剤は、UVA範囲を強力に防御する（しかしそれは多少のUVB防御も同様に提供する）。抗炎症剤の局所使用は、UV

線への長期曝露に起因する皮膚の黒化を低減する（米国特許第4,847,071号（Bissett, Bush, and Chatterjee, 1989年7月11日発行）（この記載内容は、参照により本明細書中に含まれる）及び米国特許第4,847,069号（Bissett and Chatterjee, 1989年7月11日発行）（この記載内容は、参照により本明細書中に含まれる）参照）。

安全且つ有効量の、好ましくは組成物の約0.1%～約10%、さらに好ましくは約0.5%～約5%の抗炎症剤を、本発明に有用な組成物に付加し得る。組成物中に用いられる抗炎症剤の正確な量は、このような薬剤は効力が広範に変わるために、用いられる特定の抗炎症剤に拠っている。

ステロイド系抗炎症剤としては、コルチコステロイド、例えばヒドロコルチゾン、ヒドロキシトリアムシノロン、 $\alpha$ -メチルデキサメタゾン、デキサメタゾン-ホスフェート、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デソキシメタゾン、酢酸デソキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、ジ酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバリン酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、酢酸フルプレドニデン（フルプレドニリデン）、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、ジ酢酸ジフルオロゾン、フルアドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、 $\beta$ メタゾン及びそのエステルの平衡物、クロロプレドニゾン酢酸クロロプレドニゾン、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フル



ニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニソロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、シクロペンチルプロピオン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニソロン、プレドニゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロン、及びその混合物が用いられるが、これらに限定されない。使用するのに好ましいステロイド系抗炎症剤は、ヒドロコルチゾンである。

組成物中で有用な第二の種類の抗炎症剤としては、非ステロイド系抗炎症剤が挙げられる。この群に含まれる種々の化合物は、当業者には十分公知である。非ステロイド系抗炎症剤の化学構造、合成、副作用等の詳細に関しては、標準テキスト、例えば、Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K.D.Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985) 及び Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, I, R.A.Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974) を参照しなければならない。

本発明の組成物に有用な特定の非ステロイド系抗炎症剤としては以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

1) オキシカム、例えばピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム及びCP-14,304；

2) サリチレート、例えばアスピリン、ジサルシド、ベノリレート、トリリセート、サファプリン、ソルプリン、ジフルニサル及びフェンドサル；

3) 酢酸誘導体、例えばジクロフェナック、フェンクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、イソキセパック、フロフェナック、チオピナック、ジドメタシン、アセマタシン、フェンチアザック、ゾメピラクト、クリダナック、オキセピナック及びフェルビナック；

4) フェナメート、例えばメフェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、ニフルミン酸及びトルフェナミン酸；

5) プロピオン酸誘導体、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン

、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン及びチアプロフェン酸；並びに

6) ピラゾール、例えばフェニブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェブラゾン、アザプロパゾン及びトリメタゾン。

これらの非ステロイド系抗炎症剤の混合物、並びにこれらの薬剤の製薬上許容可能な塩及びエステルも用い得る。例えば、エトフェナメート、フルフェナミン酸誘導体は局所塗布に特に有用である。非ステロイド系抗炎症剤のうち、イブプ

ロフェン、ナプロキセン、フルフェナミン酸、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、ピロキシカム及びフェルビナックが好ましい。イブプロフェン、ナプロキセン及びフルフェナミン酸が最も好ましい。

本組成物に有用な別の種類の抗炎症剤は、米国特許第4, 708, 966号 (Loomansら1987年11月24日発行) に開示されている。この特許は、特に置換フェニル化合物、特に置換2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール誘導体を包含する非ステロイド系抗炎症化合物の一種を開示する。例えば、4-(4'-ペンチン-3'-オン)-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール；4-(5'-ヘキシノイル)-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール；4-((S)-(-)-3'-メチル-5'-ヘキシノイル)-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール；4-((R)-(+)-3'-メチル-5'-ヘキシノイル)-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール；及び4-(3', 3'-ジメトキシプロピオニル)-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノールから選択される化合物が本発明の方法に有用である；4-(5'-ヘキシノイル)-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノールが最も好ましい。

本組成物に有用なさらに別の種類の抗炎症剤は、米国特許第4, 912, 248号 (Mueller, 1990年3月27日発行) に開示されたものである。この特許は、化合物、並びに2又はそれ以上のキラル中心を有する特定の2-ナフチル含有エステル化合物、特にナプロキセンエステル及びナプロキソールエステル化合物のジアステレオマー混合物を開示する。例えば、(S)-ナプロキセン-(S)-2-ブチルエステル、(S)-ナプロキセン-(R)-2-ブチルエステル、

(S) - ナプロキソール - (R) - 2 - メチルブチレート、(S) - ナプロキソール - (S) - 2 - メチルブチレート、(S) - ナプロキセン - (S) - 2 - ブチルエステルと (S) - ナプロキセン - (R) - 2 - ブチルエステルのジアステレオマー混合物、並びに (S) - ナプロキソール - (R) - 2 - メチルブチレートと (S) - ナプロキソール - (S) - 2 - メチルブチレートのジアステレオマー混合物から選択される化合物が本発明に有用である。

最後に、いわゆる「天然」抗炎症剤は、本発明の方法に有用である。例えば、カンデリラ蠟、 $\alpha$  - ビサボロール、アロエベラ、マンジスタ（アカネ属の植物、

特に *Rubia Cordifolia* から抽出）、及びグッガル（*Commiphora* 属の植物、特に *Commiphora Mukul* から抽出）が用いられる。

本発明に有用な別の好ましい組成物は、スキンライトニング剤、サンスクリーン及び抗炎症剤と一緒に、各々個別に前記した量でスキンライトニングのために包含する。

#### C. 酸化防止剤／ラジカル掃去剤

本発明に有用な好ましいスキンライトニング組成物中には、活性成分として酸化防止剤／ラジカル掃去剤がスキンライトニング剤とともに含入される。酸化防止剤／ラジカル掃去剤の含入は、組成物のスキンライトニング特性を増大する。

好ましくは組成物の約 0.1 % ~ 約 10 %、さらに好ましくは約 1 % ~ 約 5 % の安全且つ有効量の酸化防止剤／ラジカル掃去剤を組成物に付加し得る。

例えば、アスコルビン酸（ビタミンC）及びその塩、トコフェロール（ビタミンE）、トコフェロールソルベート、トコフェロールのその他のエステル、ブチル化ヒドロキシアニソール及びそれらの塩、6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸（トロロックスの商品名で市販されている）、没食子酸及びそのアルキルエステル、特にプロピルガレエート、尿酸及びその塩及びアルキルエステル、ソルビン酸及びその塩、脂肪酸のアスコルビルエステル、アミン（例えば、N, N - ジエチルヒドロキシアミン、アミノグアニジン）、スルフヒドリル化合物（例えば、グルタチオン）、並びにジヒドロキシフェマル酸及びその塩のような酸化防止剤／ラジカル掃去剤が用いられる。

本発明に有用な好ましい組成物では、組成物は、スキンライトニング剤とともに活性成分として含入されるサンスクリーン剤、抗炎症剤、および／または酸化防止剤／ラジカル掃去剤のうちの1つ、任意の2つ、又は3つすべてを包含する。これらの薬剤のうちの2つの又は3つすべてをスキンライトニング剤とともに含入すると、組成物のスキンライトニング特性が増大される。

#### D. キレート化剤

本発明に有用な好ましい組成物中には、キレート化剤がスキンライトニング剤とともに活性成分として含入される。本明細書中で用いる場合、「キレート化剤」とは、金属イオンが化学反応に容易に関与し、または触媒作用を起こしたりでき

ないように、錯体を形成することにより系から金属イオンを除去し得る活性成分を意味する。キレート化剤を含入すると、組成物のスキンライトニング特性が増大される。

好ましくは組成物の約0.1%～約10%、さらに好ましくは約1%～約5%の安全且つ有効量のキレート化剤を、本発明に有用な組成物に付加し得る。組成物に有用なキレート化剤は、米国特許出願第619,805号(Bissett, Bush & Chatterjee, 1990年11月27日提出) (これは米国特許出願第251,910号(1988年10月4日提出)の継続出願である) ; 米国特許出願第514,892号(Bush & Bissett, 1990年4月26日提出) ; 及び米国特許出願第657,847号(Bush, Bissett & Chatterjee, 1991年2月25日提出) に開示されている(これらの記載内容はすべて、参照により本明細書中に含まれる)。本発明の組成物に有用な好ましいキレート化剤は、フリルジオキシム及びその誘導体である。

本発明に有用な好ましい組成物では、組成物は、スキンライトニング剤とともに活性成分として含入されるサンスクリーン剤、抗炎症剤、酸化防止剤／ラジカル掃去剤、および／またはキレート化剤のうちの1つ、任意の2つ、任意の3つ又は4つすべてを包含する。これらの薬剤のうちの2つ、3つ又は4つすべてをスキンライトニング剤とともに含入すると、組成物のスキンライトニング特性が

増大される。

#### E. レチノイド

本発明に有用な好ましい組成物では、レチノイド、好ましくはレチン酸が活性成分としてスキンライトニング剤とともに含入される。レチノイドの含入は、組成物のスキンライトニング特性を増大する。好ましくは組成物の約0.001%～約2%、さらに好ましくは約0.01%～約1%の安全且つ有効量のレチノイドを、本発明に有用な組成物に付加し得る。本明細書中で用いる場合、「レチノイド」は、ビタミンAの天然および／または合成類似体、あるいは皮膚中のビタミンAの生物学的活性を保有するレチノール様化合物、並びにこれらの化合物の幾何学異性体及び立体異性体のすべて、例えば全トランスレチン酸及び13-シスレチン酸を含む。

本発明に有用な好ましい組成物では、組成物は、スキンライトニング剤とともに活性成分として含入されるサンスクリーン剤、抗炎症剤、酸化防止剤／ラジカル掃去剤、キレート化剤、および／またはレチノイドのうちの1つ、任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ又は5つすべてを包含する。これらの薬剤のうちの2つ、3つ、4つ又は5つすべてをスキンライトニング剤とともに含入すると、組成物のスキンライトニング特性が増大される。

#### その他の任意の成分

その他の任意の成分としては、カルボキシビニルポリマーのような増粘剤、防腐剤、液体及びペースト顔料、収れん剤、pH緩衝剤、香料、赤外線遮断剤、両性及び固体非晶質脂質、ビタミン、栄養素並びにスキンコンディショニング剤が挙げられる。

有用なスキンコンディショニング剤は、 $\beta$ -甘草酸及びその誘導体、草本植物抽出物、アラントイン、コラーゲン、並びに抽出及び処理エラスチン繊維である。

本発明に有用な局所組成物は、エマルジョン型製品に製造される。これらの例としては、ミルキーローション、クリーム及び軟膏が挙げられるが、これらに限定されない。

エマルジョン型製品は、式（I）の化合物、平均極性溶媒、多価アルコール、脂肪アルコール、非イオン性界面活性剤、水及びレシチンから成る液晶を包含する。

本発明のエマルジョンは一般に、化粧品的に許容可能な水性又は有機溶媒、例えばエタノール、イソプロパノール、ソルビトールエステル及びその混合物、並びに脂質又は油を含有する。脂質及び油は、動物、植物又は石油から得られ、天然又は合成（即ち人造）である。

エマルジョンはさらに、消泡剤を含有して、皮膚に塗布時の発泡を最小限にし得る。消泡剤としては、高分子シリコン及びこのような用途に関して当業界で十分公知のその他の物質が挙げられる。

エマルジョンは、好ましくは、好ましい皮膚感触を付与するためにシリコンを包含する。一般的に、このようなシリコンは低分子量を有する。適切なこのようなシリコンとしては、シクロメチコン、ジメチコン及び配合物、例え

ばダウコーニング 200 液（特に、10 c s）及びダウコーニング Q2-1401 が挙げられる。このようなシリコンは、ダウコーニング社（Midland, MI）から市販されている。

本発明のスキンライトニング組成物は、化粧品的に許容可能な局所エモリエントを包含し得る。本明細書中で用いる場合、「エモリエント」とは、乾燥の防止又は軽減のために、並びに皮膚の保護のために用いられる物質を指す。広範囲の適切なエモリエントが公知であって、本明細書に用い得る。Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2<sup>nd</sup> Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972)（この記載内容は、参照により本明細書中に含まれる）は、エモリエントとして適した物質の多数の例を含む。本発明のスキンライトニング化粧品は、典型的には約5%～約50%、好ましくは約10%～約25%のエモリエントを包含する。

#### 哺乳類における皮膚の明化方法

本発明はさらに、本発明のスキンライトニング組成物の局所塗布を包含する哺乳類におけるスキンライトニングのための方法に関する。活性成分の量及び塗布頻度は、被験者の既存の皮膚の色、皮膚のさらなる黒化速度、及び所望のライト

ニングのレベルによって、広範に変わる。

一般的には約1 g～約10 g／皮膚1 cm<sup>2</sup>あたりの塗布、好ましくは約2 g～約8 g／皮膚1 cm<sup>2</sup>あたりの塗布、さらに好ましくは約3 g～約7 g／皮膚1 cm<sup>2</sup>あたりの塗布の、そして好ましくはさらに約4 g～約5 g／皮膚1 cm<sup>2</sup>あたりの塗布の局所組成物中のスキンライトニング剤の安全且つ有効量が塗布される。塗布は、好ましくは約4回／日～約2回／週、さらに好ましくは約3回／日～約1回／隔日、さらにもっと好ましくは約1回／日～約2回／日の範囲である。下等動物におけるスキンライトニング効果をみるためには、少なくとも5日間の塗布が必要である。ヒトにおける効果をみるためには、少なくとも1ヶ月間の塗布が必要である。ライトニング達成後、望ましい場合には、頻度及び用量を保持レベルに低減し得る。このような保持レベルは個体によって変わるが、しかし、必要な場合、好ましくは元の用量および／または頻度の約1／10～約1／2、さらに好ましくは約1／5～約1／3である。

哺乳類におけるスキンライトニングのための本発明の好ましい方法は、安全且

つ有効量のサンスクリーニング剤、抗炎症剤、酸化防止剤／ラジカル掃去剤、キレート化剤および／またはレチノイドのうちの1つ又はそれ以上をさらに包含する本発明のスキンライトニング組成物を塗布することを包含する。塗布されるサンスクリーニング剤の量は、好ましくは約0.01 mg～約0.1 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>である。塗布される抗炎症剤の量は、好ましくは約0.005 mg～約0.5 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>、さらに好ましくは約0.01 mg～約0.1 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>である。塗布される酸化防止剤／ラジカル掃去剤の量は、好ましくは約0.01 mg～約1.0 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>、さらに好ましくは約0.05 mg～約0.5 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>である。塗布されるキレート化剤の量は、好ましくは約0.001 mg～約1.0 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>、さらに好ましくは約0.01 mg～約0.5 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>、さらにもっと好ましくは約0.05 mg～約0.1 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>である。塗布されるレチノイドの量は、好ましくは約0.001 mg～約0.5 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>、さらに好ましくは約0.005 mg～約0.1 mg／皮膚1 cm<sup>2</sup>である。塗布されるスキンライトニ

ング剤の量は、好ましくは約0.001mg～約2mg/皮膚1cm<sup>2</sup>あたりの塗布、さらに好ましくは約0.01mg～約1mg/皮膚1cm<sup>2</sup>あたりの塗布である。

#### 本発明のスキンライトニング組成物の製造方法

例えば、液晶を包含する本発明のスキンライトニング組成物は、以下の工程により製造し得る：

(i) 安全且つ有効量の式(I)の化合物、平均極性溶媒、脂肪アルコール、非イオン性界面活性剤及びレシチンを60℃～100℃の温度で混合して混合物1を生成し；そして

(ii) 温度を45℃～100℃に保持しながら、多価アルコール及び水と混合物1を混合する。

前記の工程(i)及び(ii)により得られた混合物を、通常は室温に冷却する。

他の成分は、慣用的方法にしたがって混合し得るが、しかしながら、一般的には、油溶性成分は前記の工程(i)で、水溶性成分は前記の工程(ii)で付加される。

液晶は、偏光顕微鏡により液晶の形状を観察することにより検出し得る。

#### 実施例

以下の実施例は、本発明の範囲内の実施態様をさらに説明し、そして実証する。実施例は説明のためだけに示されたものであって、本発明を限定するものではなく、本発明の精神及び範囲を逸脱しない限りは多数の変更が可能である。

##### 試験実施例1

#### 対照組成物の製造方法

THPOPをポリプロピレングリコール(14)ブチルエーテルに溶解する(THPOP 1相)。別個に、ポリオキシエチレン(21)ステアシルアルコール、ポリオキシエチレン(2)ステアシルアルコール、セチルアルコール、ステアシルアルコール、シクロメチコーン及びアスコルビルパルミテートを70℃で溶解させて、よく攪拌する。THPOP 1相をそこに付加し、継続的に混合す



る（THPOP 2相）。別の容器中で、前記以外の他の成分すべてを70℃で溶解する（水相）。THPOP 2相及び水相をよく混合して、冷却させて、水中油型エマルジョン（o/wエマルジョン）を得る。対照の成分を表1に示す。

#### 試験組成物No. 1の製造方法

THPOP、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド（Migyol 812）、セチルアルコール、ポリオキシエチレン（40）モノステアレート及びレシチンを一緒に混合し、70℃に加熱した。次に、脱イオン水及びグリセリンを攪拌しながらそれに付加し、混合物を乳化した。次に乳化混合物を攪拌しながら室温に冷却して、液晶を有するエマルジョンを得た。液晶を有するエマルジョン及び前記以外の他の成分すべてを一緒に混合して、組成物No. 1を得た。組成物No. 1の成分を、表2に示す。

#### 試験組成物No. 2の製造方法

THPOP、ネオペンチルグリコールジオクタネート（Cosmol 1525）、セチルアルコール、ポリオキシエチレン（40）モノステアレート及びレシチンを一緒に混合し、70℃に加熱した。次に、脱イオン水及びグリセリンを攪拌しながらそれに付加し、混合物を乳化した。次に乳化混合物を攪拌しながら室温に冷却して、液晶を有するエマルジョンを得た。液晶を有するエマルジョン及び前記以外の他の成分すべてを一緒に混合して、組成物No. 2を得た。組成物No. 2の成分を、表3に示す。

表1

対照（水中油型エマルジョン）

成分	量（重量％）
脱イオン水	75.70
1N塩酸	2.30
トリエタノールアミン	1.40
Mgアスコルビン酸ホスフェート	0.10
ナトリウムメタビスルフィド	0.05
二ナトリウムEDTA	0.05

ポリオキシエチレン (21) ステアリルアルコール (21)	2.00
ポリオキシエチレン (2) ステアリルアルコール (2)	1.00
ポリプロピレングリコール (14) ブチルエーテル	7.50
セチルアルコール	3.00
ステアリルアルコール	1.50
シクロメチコン	1.00
アスコルビルパルミテート	0.10
THPOP	3.00
ブチレングリコール	1.00
Glydant Plus	0.30
(「Glydant Plus」は、ジメチロール-5, 5-ジメチルヒダントイン (及び) ヨードプロピニルブチルカルバメートである)	

表2

## 組成物No. 1

成分	量 (重量%)
レシチン	3.00
ポリオキシエチレン (40) モノステアレート (Myrj 52)	1.00
セチルアルコール	1.00
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド (Migyol 812)	15.00
D- $\delta$ トコフェロール	0.10
グリセリン	5.00
プロピルパラベン	0.10
メチルパラベン	0.20
THPOP	3.00
脱イオン水	69.13
ナトリウムメタビスルフィド	0.08

亜硫酸ナトリウム	0.20
水酸化ナトリウム	0.59
カルボキシビニルポリマー (Carbopol 980)	1.00
ベンジルアルコール	0.60

表 3組成物 No. 2

成分	量 (重量%)
レシチン	3.00
ポリオキシエチレン (40) モノステアレート (Myrj 52)	1.00
セチルアルコール	1.00
ネオペンチルグリコールジオクタネート  (Cosmol 525)	21.00
D- $\delta$ トコフェロール	0.10
グリセリン	5.00
プロピルパラベン	0.10
メチルパラベン	0.20
THPOP	3.00
脱イオン水	63.13
ナトリウムメタビスルフィド	0.08
亜硫酸ナトリウム	0.20
水酸化ナトリウム	0.59
カルボキシビニルポリマー (Carbopol 980)	1.00
ベンジルアルコール	0.60

試験方法(1) 装置

非被覆拡散セルを用いた。浸透のための横断面積は  $0.79 \text{ cm}^2$  であった。

このデザインは、E. W. Merritt and E. R. Cooper, J. Controlled Release, 1 (2)

、161-162に記載されている。投与溶液を蒸発させる低ガラストップが、この試験のために用いられる。攪拌-加熱モジュール (Peirce Chemical Co.) のアルミニウムブロック中で37℃の体温で、拡散セルを保持した。各アルミニウムブロックは、6つのセルを収容し得る。モジュールは温度を制御し、拡散セルのための攪拌モーターを提供する。

## (2) 緩衝液

本製剤に用いた生理食塩水は、Wako Pure Chemical Industries LTD. (CAM7276) から入手した塩化カルシウム及び重炭酸ナトリウムを含有しないダルベッコのリン酸緩衝食塩水 (以後、「p b s」と呼ぶ) であった。p b s をラベルに記載された使用説明にしたがって蒸留水で再構成し、0.002% (s/v) アジ化ナトリウム (Wako Pure Chemical Industries LTD, KCE 6293) を付加して、微生物の増殖を防止した。溶液をガス抜きするために、実験中はず

っと、37℃水浴中にp b s 溶液を保持した。吸引器を用いて攪拌しながら15分間蒸発させてもよい。

## (3) 切除ヒト死体皮膚

25 mmの厚さに切除した凍結ヒト皮膚 (洗浄し、毛を刈り取った後) は、Ohio Valley Skin and Tissue Center (Shriners Burns Institute, Cincinnati, OH) から入手される。皮膚を広範囲の抗生物質の溶液中に24時間浸して、10%グリセロール溶液で処理し、ガーゼにくるんで、密封滅菌ホイルパック中に入れる。メス (Keisei Medical Industrial Co., 柄#4、刃#21) を用いて、皮膚を $1.2 \times 1.2 \text{ cm}^2$ に切断する。p b s 溶液 (4~5 ml) を充填したガラス拡散セルのレセプターコンパートメントを、アルミニウムブロック中で37℃に保持する。正方形の皮膚をセル上に水平に、角質層がドナーコンパートメントに面し、真皮がレセプターコンパートメントに接触するように載せる。非閉塞性ガラストップをセル上に置き、適所にしっかり締め付ける。アルミニウムブロックをモジュールに戻して、微小磁気攪拌棒をセルのレセプターコンパートメントに入れて、実験工程中ずっと、継続的に攪拌する。

## (4) 実験法

皮膚を、真皮は p b s 溶液と接触し、角質層は空気に曝露された状態で、一夜又は最低で 16 時間、平衡させる。ベーシックコンピュータプログラムを用いて処理群を無作為化し、各々の拡散セルを適宜標識する。平衡後及び投与直前に、レセプターコンパートメント中の溶液を捨てて、新鮮な p b s 溶液を再充填する。この手順は、レセプターコンパートメント中の溶液を注ぎ出して、2～3 ml の新鮮な p b s 溶液で洗浄し、新鮮な p b s 溶液を再充填することから成る。溶液を注ぎ出す時は、手袋をはめた手に磁石を握って、微小攪拌棒が排出されないようにする。ガラスセルをある角度に保持して、静かに叩くことにより、皮膚の皮膚表面に集まる気泡を除去する。レセプターコンパートメント中の溶液の温度を無作為に観察し、実験工程中に、必要な場合には、S A T O P A C - 9 4 0 0 熱電対温度計を用いて調整する。

#### (5) 投与及びサンプリング手法

被験組成物及び対照をピペットを用いて角質層（ドナーコンパートメント）上に投与する。小容量の物質を投与する場合は、ピペットの先を用いて物質を皮膚上に均一に分布させる。閉塞が必要な場合には、投与直後にパラフィルムの小片をガラスストップ上にはる。レセプターコンパートメント標本は、通常は、投与後 6 時間及び 24 時間目に収集する。サンプリングは、レセプターコンパートメントからバイアルに溶液を注ぎ出して、2～3 ml の p b s 溶液で洗浄し、この洗浄液をバイアルに付加して、次に新鮮な p b s 溶液を再充填することからなる。ブランク標本（p b s 溶液のみ）は、各収集期間後に得て、バックグラウンド確定用に用いる。各セルに塗布した平均用量を算出するために、H P L C 分析用のシンチレーションバイアル中でダミー投与溶液の部分標本を計量する。結果を標準化し、データ分析の変換ファクターを確立するため、試験物質とエタノールを調整して得た部分標本も H P L C 分析にかけられる。

#### (6) 洗浄手法

実験終了時に、セルを分解して、強力洗剤溶液（Alconox）で洗浄し、蒸留水ですすぎ、風乾させる。皮膚をホイルにくるんで冷凍庫に保存した後、焼却処分する。焼却施設がない場合には、濃硫酸浴を用いて皮膚を溶解させる。エタノー

ルを入れたビーカー中で攪拌棒をすすぎ、一夜放置する。クランプを蒸留水ですすぎ、時折、Alconox 溶液で洗浄する。

#### (7) HPLC分析

投与及び標準溶液の浸透標本及び部分標本を、次にHPLC（高速液体クロマトグラフィー:Shimazu LC-9A;JSPHERE ODS M80カラム使用）によりTHPOP%に関して分析する。

浸透値を、以下の等式により算出した：

浸透値（％）＝

$$\frac{\text{各時点でのTHPOPの浸透量 (mg)}}{\text{塗布組成物中のTHPOPの量 (mg)}} \times 100$$

試験結果を表4に示す。

表 4

被験組成物	各時点での浸透値（％）	
	6 時間	24 時間
組成物No. 1	5. 20	18. 07
組成物No. 2	6. 47	23. 92
対照	2. 94	6. 54

前記の表4に示したように、本発明の組成物No. 1及び組成物No. 2により、優れた浸透増強効果が得られた。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 96/13490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K7/48 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 23780 A (PROCTER & GAMBLE) 8 September 1995 cited in the application see the whole document ---	1-19
A	WO 96 14055 A (PROCTER & GAMBLE) 17 May 1996 see the whole document ---	1-19
A	FR 2 577 805 A (SHISEIDO CO LTD) 29 August 1986 see claims ---	1-19
A	EP 0 524 109 A (OREAL) 20 January 1993 see claims -----	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 1997

Date of mailing of the international search report

29.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5118 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Couckuyt, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 96/13490

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9523780 A	08-09-95	AU 1932295 A	18-09-95
		AU 1939595 A	18-09-95
		AU 1939995 A	18-09-95
		CA 2184252 A	08-09-95
		CA 2184478 A	08-09-95
		CZ 9602574 A	15-01-97
		EP 0748306 A	18-12-96
		EP 0748307 A	18-12-96
		JP 8048620 A	28-02-96
		WO 9523778 A	08-09-95
		WO 9523779 A	08-09-95
WO 9614055 A	17-05-96	AU 4244996 A	31-05-96
FR 2577805 A	29-08-86	JP 8032621 B	29-03-96
		JP 61200906 A	05-09-86
		DE 3510482 A	28-08-86
		US 5310730 A	10-05-94
		US 4764505 A	16-08-88
EP 0524109 A	20-01-93	FR 2679140 A	22-01-93
		AT 123411 T	15-06-95
		CA 2074136 A	20-01-93
		DE 69202831 D	13-07-95
		DE 69202831 T	23-05-96
		ES 2073889 T	16-08-95
		JP 5194181 A	03-08-93
		US 5346693 A	13-09-94



---

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

**THIS PAGE LEFT BLANK**